

A májbetegségek növekvő száma és az eddig felismert etiológiai tényezők együttes hatásainak kérdése tette a munkatervet aktuális témává a klinikai kutatásokban. A májbetegségek lefolyása hasonló kiváltó okok mellett is nagy változatosságot mutat, amely felveti a háttérben a környezeti faktorok (életmód, gyógyszerek), esetleges kísérő betegségek és genetikai sajátságok szerepét.

**Vizsgálataink első részében** a kóros vas anyagcsere szerepét próbáltuk tisztázni krónikus májbetegségek, így a hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás és a porphyria cutanea tarda (PCT) zajlásában.

Vizsgáltuk a krónikus HCV hepatitisben szenvedőkben a vas anyagcsere zavar genetikailag determinált hibáinak (haemochromatosis génmutációk) előfordulását. 87 betegben határoztuk meg a haemochromatosis (HFE) gén leggyakoribb kettő mutációjának előfordulását, a C282Y és a H63D-ét. A haemochromatosis klinikai manifesztációja nem volt vizsgálati kritérium. Krónikus C vírus hepatitises betegeknel a C282Y mutációt 87 esetből 4 esetben igazoltuk. Ennek allél frekvenciája 2,87%, amely nem tér el szignifikánsan az egészséges magyar populációban leírt 3,8%-tól. A H63D mutációt nagyobb számban, 25 esetben találtuk, de ez sem különbözik lényegesen a magyar népesség átlagától, ami ez esetben 12,3%. A mutációt hordozó hepatitis C vírus fertőzött betegek szérum vas szintje és transferrin szaturációja szignifikánsan magasabb volt, mint azokban, akik a HFE gének vad típusát hordozzák. Nem találtunk jelentős különbséget a vizsgált két csoportban a szérum ferritin, ALT, AST, gamma-GT szintekben. Meghatároztuk és összehasonlítottuk ezen betegekben a máj szövettani vizsgálatával a hepatitis aktivitási indexet (HAI). Nem találtunk szignifikáns különbséget a HAI értékének átlagában a HFE gén mutációt hordozó és nem hordozó krónikus HCV hepatitises betegekben. Eredményeink alapján a HFE gén mutációi nem gyakoribban a krónikus C vírus hepatitisben szenvedőkben, de a mutációk jelenléte hozzájárul a betegekben észlelt megváltozott vas anyagcseréhez. Eredményeinket külföldi folyóiratba közlésre benyújtottuk.

Vizsgáltuk porphyria cutanea tarda-s (PCT) betegek esetében is a megváltozott vas anyagcsere szerepét. A Debreceni és a Szegedi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáival kooperációban 50 fősre bővítettük a PCT-ban szenvedők adat- és mintabázisát. Meghatároztuk a betegcsoportban a haemochromatosis (HFE) gén kettő mutációjának, a C282Y és a H63D előfordulási gyakoriságát. A HFE gén C282Y mutációjának allél frekvenciája 11%-nak bizonyult, amely szignifikánsan magasabb, mint az átlag magyar populációban mérhető 3,8%. A H63D mutáció allél frekvenciáját 19%-nak találtuk, amely nem különbözik lényegesen a magyar lakosságban talált 12,3%-os allél frekvenciától. A HFE

gén mindkét mutációjának együttes előfordulását 8 esetben észleltük, amely 16%-os, váratlanul magas gyakorisági értéket mutat. Eredményeink szerint a HFE gén C282Y és H63D mutációinak valamelyike – több esetben mindkettő – a PCT-ban szenvedő betegek 50%-ban kimutatható volt, ami alátámasztja a kóros vas anyagcsere genetikailag determinált formájának szerepét a krónikus májbetegséggel járó PCT klinikai manifestációjában. A HFE mutációk a szöveti vasszintek fokozása révén jelentenek predisponáló tényezőt a PCT kifejlődésében.

**Vizsgálataink második részében** a porphyria cutanea tarda (PCT) kialakulásában szerepet játszó egyéb, májkárosodással járó exogen és endogen hatások szerepét kutattuk. Vizsgáltuk ezen belül a krónikus C vírus hepatitis és a környezeti faktorok közül a rendszeres alkoholfogyasztás és az ösztrogén tartalmú gyógyszerek szedésének jelenlétét a betegeknél. 50 PCT-ban szenvedő betegnél vizsgáltuk meg a HCV infectio jelenlétét. A PCT-ás esetek 44%-ban igazoltunk krónikus C vírus hepatitis fennállását. Ez az előfordulási szám közepesen gyakorinak tekinthető a korábbi nemzetközi adatokban közzétett értékekhez képest. A környezeti-alimentáris faktorok közül a krónikus alkoholfogyasztás szerepét vizsgáltuk. Betegeink körében a jelentős, azaz napi 80 mg feletti alkoholfogyasztás 66%-ban fordult elő. PCT-s nőbetegeink körében az ösztrogén tartalmú gyógyszerek szedése szintén nagy számban, 60%-ban volt kimutatható. Statisztikailag értékelve a kapott eredményeket a környezeti hatások közül a krónikus alkoholfogyasztás és az ösztrogén tartalmú gyógyszerek szedése bizonyult jelentős hajlamosító tényezőnek PCT kialakulása szempontjából. Vizsgálataink eredményeit összevetve megállapítottuk, hogy a krónikus C vírus hepatitis és a HFE gén mutációinak jelenléte a PCT megjelenése és lezajlása szempontjából egymástól független rizikófaktorok.

A Szegedi Tudományegyetem ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikával kooperációban vizsgáltuk a porphyrin-frakciók megoszlását a HFE mutációk függvényében. A HFE C282Y mutációt hordozóknál csökkent az uro-/heptakarboxil-porphyrin arány és nőtt az alacsonyabb karboxil-csoport számú frakciók aránya az összporphyrin értéken belül. Eredményeinket angol nyelven közzétettük.

**Vizsgálataink harmadik részében** az eredeti kutatási terveinkben nem részletezett olyan gasztrointesztinális kórképekre fókuszáltunk, amelyek patomechanizmusában érintett lehet mind a vasanyagcsere, mind a májműködés. Ezek közé tartoznak a bélrendszer gyulladásos betegségei, amelyek mérsékelt gyakorisággal szövődnek májbetegségekkel. Az ebbe az irányba folyó kutatásaink során Crohn-betegektől gyűjtött adat- és mintaállomány elemzésével a betegség egyik etiológiai tényezőjeként

ismertté vált genetikai mutációt vizsgálatuk. Megállapítottuk és magyar betegekre vonatkozóan elsőként közöltük, hogy a NOD2 gén Arg702Trp és a Leu1007fsinsC mutációinak hordozása összefüggésben áll a Crohn-betegség kialakulásával. Eredményeinket angol nyelven közöltük.

**Az eredményeinkből levont következtetések** klinikai szerepe jelentős lehet. Ezek alapján a porphyria cutanea tarda-ban szenvedő betegeknél ajánlott a hepatitis C vírus infectio és a haemochromatosis gén C282Y mutációjának rutinszerű szűrése, illetve a környezeti tényezők közül a rendszeres alkoholfogyasztás és az ösztrogén tartalmú gyógyszerek szedésének figyelemmel kísérése a betegség aktivitásának megítélésakor, a terápiás válasz elemzésakor és a lefolyás prognózisának meghatározásakor. Eredményeink alapján a krónikus C vírus hepatitises betegek esetében a haemochromatosis mutációk szűrésén keresztül a kóros vas anyagcsere felderítésével, illetve a vasraktárak kiürítését célzó korai kezelések megkezdésével a kialakuló májkárosodás mértéke talán csökkenthető. Ismert ugyanakkor az is, hogy a máj megnövekedett vasraktározása rontja az interferon kezelés hatékonyságát krónikus HCV hepatitises betegeknél.